УДК: 616.97:616.972:616-08:615.33

АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАННИМ СИФИЛИСОМ ДЮРАНТНЫМИ ПЕНИЦИЛЛИНАМИ В СОЧЕТАНИИ С ДОКСИЦИКЛИНОМ

Мавров Г.И. [†§], Каменев В.И. [‡], Миронюк В.И. [†]

[†]*ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков*
[§]*ВГУЗУ «Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Харьков*
[‡] *ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины», Полтава*

Цель работы – повысить эффективность лечения больных ранними формами сифилиса. **Материалы и методы.** Подверглись наблюдению 537 больных активным ранним сифилисом, которые составили три исследуемые группы. Основная группа (293 больных) получала лечение бензатинбензилпенициллином одновременно с доксициклином. Контрольная группа (78 больных) получала только бензатинбензилпенициллин. И группа сравнения (166 больных) получала натриевую соль бензилпенициллина. **Результаты и обсуждение**. При сравнительном анализе трех групп пациентов выявлено, что при лечении бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином отдельные активные проявления сифилиса, в среднем, исчезали быстрее, чем при лечении только бензатинбензилпенициллином. **Вывод.** Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных первичным и вторичным сифилисом введением 2,4 млн. ЕД бензатинбензилпенициллина 1 раз (№ 2-4) в неделю в сочетании с приемом внутрь доксициклина в дозе 0,1 г два раза в сутки 10-20 дней (в зависимости от срока заражения) свидетельствуют о высокой эффективности данной методики и о возможности ее применения в условиях амбулатории и дневного стационара.

Ключевые слова: сифилис, лечение, бензатинбензилпенициллин, доксициклин, серологический контроль.

Введение. В 1943 году, когда пенициллин был впервые применен для лечения сифилиса, начался нынешний этап в истории лечения этой инфекции. Пенициллин и его производные оказались наиболее эффективными средствами специфической терапии сифилиса. До сих пор они не имеют достойной альтернативы. Эти антибиотики хорошо проникают в лимфу и лимфатические узлы, которые являются резервуаром *T. pallidum* [8]. Применение натриевой и калиевой солей бензилпенициллина эффективно, однако требует введения препарата каждые 3-4 часа, что возможно только в условиях стационара. Дюрантные препараты пенициллина - бициллины позволяют сократить количество инъекций до 1-2 в неделю, однако они не всегда обеспечивают устойчивую концентрацию пенициллина в тканях. В последние годы стали накапливаться данные об участившихся случаях клинических и серологических рецидивов, серорезистентности, а также развития нейросифилиса и других поздних форм у пациентов, леченных пролонгированными пенициллинами [3, 7, 9]. По-видимому, эйфория, вызванная первым опытом применения дюрантных пенициллинов, когда сифилис излечивали "одним уколом", уже прошла. В особенности это касается ослабленных пациентов с сопутствующей патологией, с алкогольной и наркотической интоксикацией, ВИЧ инфицированных и проживающих в экологически неблагополучных районах. Поэтому, назрела необходимость в разработке

новых методов специфической терапии сифилитической инфекции с учетом современных особенностей эпидемиологии, клиники и патогенеза сифилиса.

При лечении ранних форм сифилиса могут применяться антибиотики резерва: тетрациклины, макролиды, цефалоспорины [5]. Весьма скудные данные имеются в отношении доксициклина, который обладает высокой активностью против возбудителя сифилиса и входит в качестве резервного препарата в существующие методики лечения [6]. Эти данные позволяют предположить эффективность препарата, однако они не позволяют определить оптимальную дозу и длительность лечения, а также возможный эффект при сочетании его с препаратами пенициллинового ряда [4].

Цель работы - разработать новый метод лечения больных ранними формами сифилиса бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином. Провести сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных сифилисом с применением разработанной методики.

Материалы и методы. С 2005 до 2013 гг. было пролечено и подверглось наблюдению всего 537 больных активным ранним сифилисом (срок заражения до 1 года), которые составили три исследуемые группы (основную, контрольную и группу сравнения) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп больных по методу лечения, полу, диагнозу.

Группы (метод лечения)	Пол	Форма сифилиса			Всего
		Первичный	Вторичный свежий	Вторичный рецидивный	
Основная группа (бензатинбензилпенициллин + доксициклин)	*Муж.*	*65*	*41*	*26*	*132*
	Жен.	*57*	*68*	*36*	*161*
	Всего	122	109	62	293
Контрольная группа бензатинбензилпенициллин	*Муж.*	*11*	*10*	*10*	*31*
	Жен.	*13*	*16*	*18*	*47*
	Всего	24	26	28	78
Группа сравнения пенициллин (натриевая соль)	*Муж.*	*47*	*27*	*14*	*88*
	Жен.	*22*	*28*	*28*	*78*
	Всего	69	55	42	166

Основная группа (293 больных) получала лечение бензатинбензилпенициллином (ретарпен, экстенцилин) одновременно с доксициклином *(доксибене, докси-М-ратиофарм)*. Контрольная группа (78 больных) получала только бензатинбензилпенициллин. И группа сравнения (166 больных) получала натриевую соль бензилпенициллина. Курсовые дозы определялись формой сифилиса (табл. 2).

Таблица 2

Методы лечения в исследуемых группах

Группы	Форма сифилиса

	Первичный	Вторичный свежий	Вторичный рецидивный
Основная группа	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю две инъекции, одновременно доксициклин внутрь 01 г два раза в день 10 суток	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю три инъекции, одновременно доксициклин внутрь 01 г два раза в день 15 суток	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю четыре инъекции, одновременно доксициклин внутрь 01 г два раза в день 20 суток
Контрольная группа	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю две инъекции	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю три инъекции	Бензатинбензилпенициллин 2,4 мл ЕД внутримышечно 1 раз в неделю четыре инъекции
Группа сравнения	Натриевая соль бензилпенициллина 500 тыс. ЕД внутримышечно каждые 3 часа две недели	Натриевая соль бензилпенициллина 500 тыс. ЕД внутримышечно каждые 3 часа три недели	Натриевая соль бензилпенициллина 500 тыс. ЕД внутримышечно каждые 3 часа четыре недели

Всем больным проведено клиническое, лабораторное обследование (общие анализы крови, мочи, кала), а также серологические реакции на сифилис и ВИЧ (ИФА). Серологическое обследование при установлении диагноза включало КСР, РИФ-200, РИФ-абс, РИТ. Для клинического и серологического контроля результатов лечения использовали динамику исчезновения сифилидов и скорость негативации стандартного комплекса серологических реакций – КСР. Поскольку скорость негативации КСР определяется не только эффективностью лечения, но зависит от срока заражения, то сравнения динамики негативации проводились только внутри подгруппы больных с одинаковой формой сифилиса (т.е. первичный сифилис сравнивался с первичным, вторичный свежий с вторичным свежим, а вторичный рецидивный с вторичным рецидивным).

Статистическая обработка полученных качественных и количественных показателей проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ Microsoft Office’2010 под Windows’7 на ПК. Была создана реляционная база данных в программе Microsoft Access 20101, куда вошли клинические и лабораторные данные на всех исследованных больных. Количественные данные и логические значения были импортированы в программу Microsoft Excel 2010, где с помощью встроенных статистических функций производились вычисления описательных статистик для каждой сравниваемой выборки: среднего значения, стандартной ошибки, моды, медианы, стандартного отклонения, дисперсии асимметрии и эксцесса. Сравнения групповых средних производили с помощью Z-теста и t-теста. Для сравнения динамики исчезновения клинических проявлений и скорости негативации КСР был применен дисперсионный анализ (F-тест) и регрессивный анализ. Уровень надежности был принят - 95%. Для количественного анализа динамики негативации серологических реакций оценивали функцию «*Наклон линии линейной регрессии*» [2, 10].

Результаты и их обсуждение. Анализ ближайших результатов лечения больных сифилисом тремя методами – бензатинбензилпенициллином и доксициклином, только бензатинбензилпенициллином и натриевой солью бензилпенициллина показал их эффективность. Об этом свидетельствует динамика разрешения активных проявлений заболевания на коже и слизистых оболочках (табл. 3).

Таблица 3

Сроки разрешения (дни) сифилидов в основной группе, контрольной группе и группе сравнения

Клинический признак	Группы (метод лечения)		
	бензатинбензилпенициллин + доксициклин	бензатинбензилпенициллин	пенициллин (натриевая соль)
Эрозивный шанкр	6,3±0,8**	8,9±0,7	7,9±0,5
Язвенный шанкр	10,0±1,0*	13,1±1,3	8,4±0,9
Склераденит	15,3±1,4*	19,1±1,9	12,2±1,3
Полиаденит	17,4±1,6*	20,1±2,1	15,9±1,5
Розеола	7,7±0,8*	9,2±0,9	7,2±0,6
Папулы туловища	13,8±1,5	14,9±1,9	13,0±1,3
Папулы в полости рта	7,1±0,8*	8,7±1,4	7,7±1,3
Папулы на гениталиях	10,4±1,0	9,3±1,3	11,3±1,2
Широкие кондиломы	12,4±1,8*	15,6±1,8	10,9±1,3
Папулы ладоней и подошв	14,8±1,9	13,1±1,0	11,8±0,7
Ангина	7,8±0,9*	11,6±1,2	8,2±0,8

- $P < 0,05$
- $P < 0,05$

Сифилиды исчезали довольно быстро, и сроки исчезновения были сопоставимы с данными других исследователей, изучавших эффективность препаратов пенициллинового ряда при сифилисе [1]. При сравнительном анализе трех методов лечения выявлено, что при лечении бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином отдельные активные проявления сифилиса, в среднем, исчезали быстрее, чем при лечении только бензатинбензилпенициллином: эрозивный шанкр - на 2,6 дня; язвенный шанкр - на 3,1 дня; розеола - на 1,5 дня; широкие кондиломы - на 3,2 дня; папулы в полости рта - на 1,6 дня. Сроки разрешения папул на гениталиях и папул на ладонях и подошвах были практически одинаковыми в сравниваемых подгруппах. Значимое ускорение разрешения в основной подгруппе выявлено для регионарного склераденита - на 3,8 суток (P=0,004); широких кондилом - на 3,2 суток (P=0,002) и сифилитической ангины - на 4,1 суток (P=0,0001).

При сравнительном анализе динамики разрешения клинических проявлений раннего сифилиса в основной группе и группе сравнения, получавшей натриевую соль бензилпенициллина, достоверных различий не было выявлено (табл. 3). Полученные результаты можно расценить как преимущество предлагаемой методики лечения раннего сифилиса. По-видимому, при назначении бензатинбензилпенициллина и доксициклина происходит более быстрая элиминация возбудителя, что ускоряет разрешение активных

проявлений, которые представляют собой реакцию тканей на трепонемы и продукты их жизнедеятельности. Следует отметить, что только по динамике исчезновения сифилидов окончательно судить об эффективности лечения сифилиса нельзя. Для заключительных выводов необходимо изучение отдаленных результатов, непосредственным отражением которых является динамика негативации серологических реакций. Под термином "динамика негативации" понимается скорость уменьшения количества антител к *T. pallidum* и время, необходимое для их полного исчезновения. Динамику негативации серологических реакций можно оценить количественно с помощью регрессивного анализа, что позволяет сравнивать подгруппы больных, которые различаются только методом проводимой терапии [10].

Отдаленные результаты лечения были проанализированы у всех больных на основании динамики негативации серологических реакций при клинико-серологическом контроле результатов лечения до 18 месяцев. Динамика негативации серологических реакций в основной группе и в группе сравнения различается. У больных, получавших лечение бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином, негативация происходит быстрее (рис. 1).

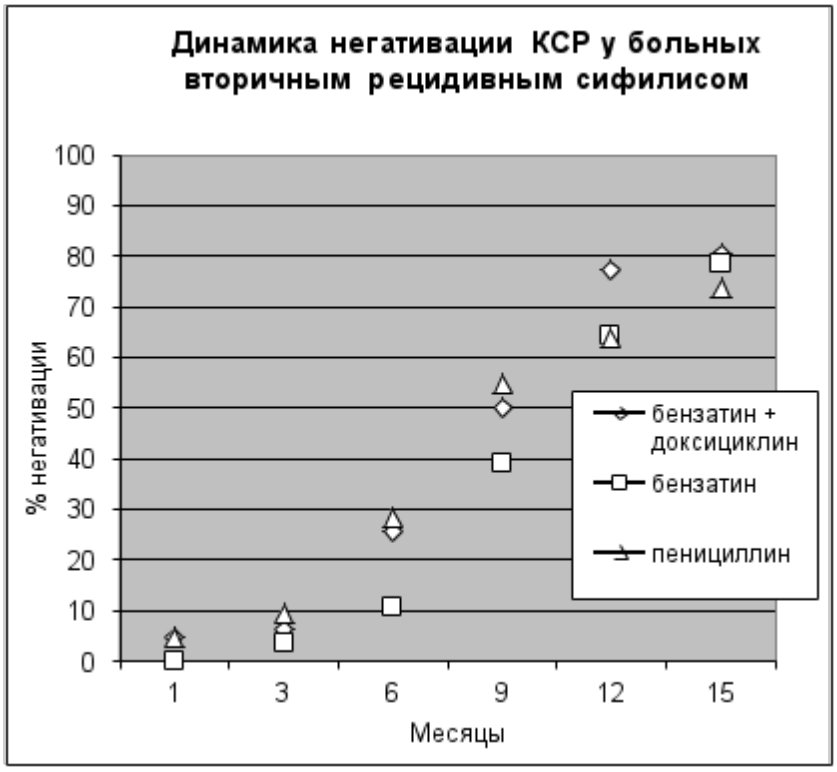

Рис. 1. Динамика негативации стандартного комплекса серологических реакций у больных вторичным рецидивным сифилисом (кумулятивный процент). В основной группе негативация происходила быстрее, по сравнению с контрольной группой. Наклон линии линейной регрессии соответственно 6,19 и 6,09.

Применение предложенных нами критериев оценки динамики негативации с помощью регрессивного анализа позволил выявить различия, которые не обнаруживались при обычном сравнении сроков негативации серологических реакций. Анализ кривой, отражающей кумулятивный процент негативации во времени, а именно, оценка наклона линии линейной регрессии позволяет лучше проанализировать отдаленные результаты лечения. Для характеристики динамики негативации серологических реакций в сравниваемых подгруппах был применен кумулятивный процент негативации. Это

показатель доли больных в изучаемой выборке, у которых произошла негативация к данному сроку или ранее. Графическое представление динамики негативации в сравниваемых подгруппах носило характер кривой накопления. Регрессивный анализ этой кривой позволил количественно оценить динамику негативации в подгруппах и сравнить их между собой (рис. 1). При первичном сифилисе в основной группе и контрольной группе наклон линии линейной регрессии соответственно 5,46 и 6,25. Коэффициент регрессии для сравниваемых подгрупп при первичном сифилисе следующий: 12,41 – в основной группе и 38,46 – в контрольной группе. При вторичном свежем сифилисе в основной группе негативация происходила быстрее, по сравнению с контрольной группой, лечившейся только бензатинпенициллином. Наклон линии линейной регрессии соответственно 7,45 и 6,79. При вторичном рецидивном сифилисе в основной группе негативация происходила также быстрее, по сравнению с контрольной группой. Наклон линии линейной регрессии соответственно 6,19 и 6,09. При сравнительном анализе динамики негативации КСР в основной группе больных, получавших бензитинбензилпенициллин в сочетании с доксициклином, и группе сравнения, получавшей натриевую соль бензилпенициллина, достоверных различий не было выявлено (рис. 1). Это свидетельствует о примерно равной эффективности обеих методик при лечении ранних форм активного сифилиса.

Таким образом, у больных, лечившихся бензатинбензилпенициллином в сочетании с доксициклином, негативация комплекса серологических реакций на сифилис происходила быстрее по сравнению с больными, лечившимися только бензатинбензилпенициллином. Это свидетельствует о благоприятных отдаленных результатах изучаемой методики и ее высокой эффективности для лечения раннего сифилиса. Методика отличается удобством в применении и может быть рекомендована для амбулаторного лечения.

Вывод. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных активным ранним сифилисом введением 2,4 млн. ЕД бензатинбензилпенициллина 1 раз (№ 2-4) в неделю в сочетании с приемом внутрь доксициклина в дозе 0,1 г два раза в сутки 10-20 дней (в зависимости от срока заражения) свидетельствуют о высокой эффективности данных методик и о возможности их применения в условиях амбулатории и дневного стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аковбян В.А., Кубанова А.А., Топоровский Л.М. и др*. Бензатин-бензилпенициллин (экстенциллин) в лечении больных сифилисом: опыт 5-летних наблюдений // Вестн дерматол венерол.- 1998.-№ 4.- С. 61-64.
2. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* (2010). Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel, МОРИОН, Киев, 320с.
3. *Мавров Г.И., Баркалова Е.Л., Пинковська Л.Й.* Нейросифіліс на сучасному етапі: патогенез, клініка, діагностика, лікування // Журнал дерматовенерологии и косметологи им. М.О. Торсуева. – 2014. – № 1-2 (32). – С. 114-122.
4. *Мавров Г.И., Миронюк В.І.* Сифіліс у споживачів психоактивних речовин: систематичний огляд літератури // Дерматологія та венерологія. – 2014. – № 3(65). – С. 15-30.
5. *Мавров И.И*. Половые болезни.- М.: АСТ-ПРЕСС, 2002.- 752 с.
6. *Мавров И.И. Болотная Л.А. , Сербина И.М.* Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Рук-во для врачей. – Х. : Факт, 2007. – 792 с.
7. *Ghanem K.G., Workowski K.A.* Management of adult syphilis // Clin. Infect. Dis. -2011. Vol.53. - Suppl 3.- S110-S128.
8. *Lukehart S.A., Godornes C., Molini B., Sonnett P., et al.* Macrolide resistance in Treponema pallidum in the United States and Ireland // N. Engl. J. Med.- 2004,-Vol. 351.- P. 154-158.
9. *Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L. et al.* Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? // Clin. Infect. Dis. – 2004.- Vol. 38.- N. 7.- P. 1001-1006.
10. *Rose M.S.* Assessment of lack of fit in simple linear regression: an application to serologic response to treatment for syphilis // Stat. Med. – 1997. – Vol.16. – N.4.- P.373-384.

АМБУЛАТОРНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАННІМ СИФИЛИСОМ ДЮРАНТНУЮ ПЕНІЦИЛІНУ В ПОЄДНАННІ З ДОКСИЦИКЛІНОМ

Мавров Г.І. [†§], Каменєв В.І. [‡], Миронюк В.І. [†]

[†] *ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків*

[§]*ВДНЗУ «Харківська медична академія післядипломної освіти МЗ України», Харків*

[‡] *ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія МОЗ України», Полтава*

Мета роботи - підвищити ефективність лікування хворих ранніми формами сифілісу. **Матеріали та методи**. Зазнали спостереження 537 хворих на активний ранній сифіліс, які склали три досліджувані групи. Основна група (293 хворих) отримувала лікування бензатинбензілпеніциллін одночасно з доксицикліном. Контрольна група (78 хворих) отримувала тільки бензатинбензілпеніциллін. І група порівняння (166 хворих) отримувала натрієву сіль бензилпеніциліну. **Результати та обговорення**. При порівняльному аналізі трьох груп пацієнтів виявлено, що при лікуванні бензатинбензілпеніциллін в поєднанні з доксицикліном окремі активні прояви сифілісу, в середньому, зникали швидше, ніж при лікуванні тільки бензатинбензілпеніциллін. **Висновок**. Найближчі та віддалені результати лікування хворих на первинний і вторинний сифіліс введенням 2,4 млн. ОД бензатинбензілпеніциллін 1 раз (№ 2-4) в тиждень в поєднанні з прийомом всередину доксицикліну в дозі 0,1 г два рази на добу 10-20 днів (в залежно від терміну зараження) свідчать про високу ефективність даної методики і про можливість її застосування в умовах амбулаторії та денного стаціонару.

Ключові слова: сифіліс, лікування, бензатинбензілпеніциллін, доксициклін, серологічний контроль.

OUTPATIENT TREATMENT OF PATIENTS WITH EARLY SYPHILIS DYURANTNYMI A PENICILLIN IN CONJUNCTION WITH DOXYCYCLINE

Mavrov G.I. [†§], Kamenev V.I. [‡], Myronyuk V.I. [†]

[†] *SI "Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine», Kharkiv*

[§]*HSTIU "Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education M3 Ukraine", Kharkiv*

[‡] *HSTIU "Ukrainian Medical Dental Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Poltava*

Purpose - to increase the effectiveness of treatment of patients with early forms of syphilis. **Materials and methods**. Subjected to monitoring 537 patients with active early syphilis, which amounted to three study groups. The main group (293 patients) was treated with benzathine benzyl penicillin in conjunction with doxycycline. The control group (78 patients) received only benzathine benzyl-. And the comparison group (166 patients) was treated with the sodium salt of penicillin. **Results and discussion**. Comparative analysis of the three groups of patients showed that the treatment in combination with benzathine benzyl- doxycycline individual active manifestations of syphilis, on average, disappeared faster than treatment only benzathine benzyl-. **Conclusion**. Immediate and long-term results of treatment of patients with primary and secondary syphilis introduction of 2.4 million. Units of benzathine benzyl penicillin 1 time (number 2-4) a week in combination with oral doxycycline at a dose of 0.1 g twice a day 10-20 days (depending on the duration of infection) testify to the high efficiency of this method and the possibility of its application in the outpatient clinic and day hospital.

Keywords: syphilis, treatment with benzathine benzyl-penicillin, doxycycline, serological monitoring.

Геннадій Іванович МАВРОВ, д. мед. н., проф. зав. відділом ІПСШ/ВІЧ ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМН України», зав. кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.
УКРАЇНА 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. +38(057)7063200.
uniidiv@gmail.com
Геннадий Иванович, **МАВРОВ** д.м.н., профессор, зав. отдел. ИППП/ВИЧ ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», зав. каф. дерматовенерологии и ВИЧ/СПИД Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины. УКРАИНА, 61057, Харьков, ул. Чернышевская 7/9. Тел. +38(057)7063200.
uniidiv@gmail.com
Gennadiy Ivanovich MAVROV, MD, Professor, Head STI/HIV Dept. SI "Institute for Dermatology & Venereology NAMS of UKRAINE" Head Dermatovenereology and HIV/AIDS Dept. Kharkiv medical academy of postgraduate education MHP of Ukraine
7/9 Chernishevska Street, KHARKIV, 61057, UKRAINE. Тел. +38(057)7063200.
uniidiv@gmail.com

Каменєв Володимир Іванович, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з шкірними та венеричними хворобами, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.
УКРАЇНА, 36038, м. Полтава, вул. Енгельса, 12. Тел. +38(05322)2-77-69
Каменев Владимир Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и медицины неотложных состояний с кожными и венерическими болезнями, Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» МЗ Украины
УКРАИНА, 36038, г.. Полтава, ул. Энгельса, 12. Тел. +38 (05322) 2-77-69
Kamenev Vladimir Ivanovich, PhD, assistant professor of the department of internal medicine and of medicine of emergency conditions with skin and venereal diseases, State Higher Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy," the Ministry of Health of Ukraine
12 Engels str., POLTAVA, 36038, UKRAINE, Tel. +38 (05322) 2-77-69

Вікторія Ігорівна Миронюк, здобувач Державної установи «Інститут дерматології і венерології НАМН України». УКРАЇНА, 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9. Тел. +38(057)7063200
Виктория Игоревна Миронюк, соискатель Государственного учреждения «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины». УКРАИНА, 61057, г. Харьков, ул. Чернышевская, 7/9. Тел. +38 (057) 7063200
Victoria Igorivna Myronyuk, the applicant State Institution "Institute of Dermatology and Venereology Medical Sciences of Ukraine."
7/9 Chernishevska Street, KHARKIV, 61057, UKRAINE. Тел. +38(057)7063200